

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 今 村 泰 輔

主論文 1 編

Depleted tumor suppressor miR-107 in plasma relates to tumor progression and is a novel therapeutic target in pancreatic cancer.

Scientific Reports Jul 18;7(1), 2017

審 査 結 果 の 要 旨

microRNA はヒトゲノムでは 4000 種類以上同定されている長さ 20~25 程度のヌクレオチドからなる短鎖型 non-coding RNA であり、転写・翻訳レベルで遺伝子発現を制御し、正常な細胞増殖の制御と癌の発生・進展両方において重要な役割を果たしていると考えられている。近年この microRNA が血清や血漿中において、極めて安定した状態で存在することが明らかとなってきた。様々な癌種における癌組織や体液における発現解析により、癌特異的な microRNA の発現異常が多数報告され、この分野での臨床応用を目指した血中遊離核酸を指標としたバイオマーカー探索が行われている。

申請者は、消化器癌で最も予後の不良な癌腫の一つである膵癌において、miRNA array を用いた網羅的解析により癌患者の血中で減少する癌抑制型 miRNA を指標とした新規バイオマーカーの開発、および抗癌治療への応用の可能性を検討した。microRNA アレイ解析によって健常人と比して膵癌患者群の血漿中で低下していた癌抑制型 miRNA, 6 種類を選出した。qRT-PCR による test-scale 解析, validation 解析(膵癌患者 100 例, 健常人 80 例)により、膵癌患者で最も有意に血漿濃度が低下した miR-107 を同定した ($p < 0.0001$, $AUC = 0.85$)。血漿 miR-107 低発現群は全膵癌症例において不良な予後を示し、切除症例において血漿 miR-107 低発現は T 因子, N 因子の進行と有意に相関し、Overall Survival, Disease Free Survival の有意な短縮を認め、独立した予後不良因子となった ($p = 0.042$, $HR = 2.95$)。膵癌細胞株において、miR-107 の over-expression は p21 の誘導, G1/S arrest を伴う細胞増殖抑制, 及び, アポトーシスの誘導を示した。膵癌細胞株を皮下移植した SCID マウスに、アテロコラーゲンを用いて miR-107 を腫瘍周囲に皮下投与したところ、有意な腫瘍抑制効果と血中濃度の上昇が認められた。miR-107 は膵癌において癌抑制の役割を担い、血中での減少が膵癌の進行に寄与し不良な予後と関連する。血漿中 miR-107 は、膵癌の新規バイオマーカーとして有用であるのみならず、抗癌核酸治療への応用が期待できると考えられる。

以上が本論文の要旨であるが、血中遊離癌抑制型 microRNA が新たな治療ターゲットとして有望であることを証明しており、医学上価値のある研究と認める。

平成 29 年 11 月 16 日

審査委員 教授 伊 藤 義 人 印

審査委員 教授 田 中 秀 央 印

審査委員 教授 奥 田 司 印